

# 세포학적으로 양성으로 진단된 갑상선결절의 자연경과

연세대학교 의과대학 영상의학과

김은경

## Natural Course of Cytologically Diagnosed Benign Thyroid Nodules

Eun-Kyung Kim

Department of Radiology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Thyroid nodules are very common and fine needle aspiration is an accurate and cost effective diagnostic tool for differentiating malignant and benign thyroid nodules. Benign diagnosis on cytology is accurate and reliable, however, follow up sonography or fine needle aspiration is recommended to rule out malignancy. Until now, there are few studies regarding natural course of cytologically diagnosed benign thyroid nodules. In this review, malignant risk and long-term follow up data of cytologically diagnosed benign thyroid nodules is discussed.

**Key Words:** Thyroid nodule, Ultrasonography, Fine needle aspiration, Follow-up studies

### 서 론

갑상선결절은 매우 흔하며 진단을 위해 초음파와 세침흡인(fine needle aspiration, FNA)검사가 흔히 이용된다. FNA는 만지면서 할 수도 있고 초음파유도하에 할 수도 있으나 초음파유도하 FNA의 정확도가 높고 비진단검체율도 낮아 많이 시행되며 세포학적으로 양성으로 진단된 경우 그 정확도는 95% 이상으로 알려져 있다.<sup>1-5)</sup> 그러나 양성으로 진단된 후 얼마나 자주, 언제까지 검사해야 하며, 그대로 두었을 때 어떻게 되는지에 대해서는 보고가 많지 않다.

본 종설에서는 세포학적으로 양성으로 진단된 갑상선결절의 악성도를 알아보고, 장기 추적하였을 때 얼마나 커지고, 커진다면 악성 가능성은 높아지는지에 대해 고찰하고자 한다.

### FNA에서 한번 양성이면 양성인가?

먼저 FNA로 보고된 양성 병변에 대한 규명이 필요하다. 그동안 FNA 후 세포판독을 보고하는 양식은 다양하였으며 병리의사와 임상사의, 병리의사 사이에서도 의사소통에 명확하지 않은 점들이 여러 번 제기되었다.<sup>6,7)</sup> 이러한 이유로 2009년에 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology가 발표되었고 이후 여러 병원에서 이 체계에 기반을 두어 판독을 하고 있다.<sup>8)</sup> 베데스다 체계에 따르면 양성인 전체 FNA의 약 60-70%를 차지하는 진단이며 선종성증식, 콜로이드병변, 림프구성 갑상선염, 아급성 육아종성 갑상선염 등을 포함하는 양성군으로 위음성률은 3% 이하로 낮아야 한다. 그러나 이 진단은 FNA로 충분한 세포가 검출된 상태에서 진단되었다는 것이 전제되어야 한다. 즉, 불충분한 검체로 무리하게 진단할 경우에는 위음성률

Received April 20, 2014 / Revised May 27, 2014 / Accepted June 9, 2014

Correspondence: Eun-Kyung Kim, MD, PhD, Department of Radiology, Yonsei University College of Medicine, 50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea

Tel: 82-2-2228-7400, Fax: 82-2-393-3035, E-mail: ekkim@yuhs.ac

Copyright © 2014, the Korean Thyroid Association. All rights reserved.

© This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

이 높아질 수 있다.<sup>8-11)</sup> 그러므로 FNA에서 양성으로 진단된 경우 그 근간에는 병리의사와의 신뢰가 필수이다.

베테스다 체계에서는 양성 병변의 위음성률에 대해 3% 이하로 규정하고 있으나 여러 보고에서의 위음성률은 11%까지로 매우 다양하다.<sup>8-13)</sup> 그 이유는 어느 기관에서, 어떤 경험이 있는 사람이 했는지에 더 좌우되지만, 이보다는 어떠한 결절을 포함했는지에 더 좌우되기 때문이다. 양성으로 진단된 결절은 특별한 이유가 없다면 수술을 하지 않고 추적하는 것이 원칙인데 만약 수술한 결절만을 대상으로 한 경우라면 악성률이 높을 것이고 추적검사를 포함한 경우라면 악성률이 낮을 것이다. 일반적으로 세포검사서 양성으로 진단된 결절은 추적검사만을 권하고 있으나 Gabalec 등<sup>14)</sup>은 반복하는 FNA로 위음성 진단을 줄일 수 있으므로 세포학적으로 양성으로 진단되었더라도 1년에 한 번씩의 반복적인 FNA를 권하였다. 그러나 비용-효과적인 면을 생각해볼 때 양성으로 진단된 결절을 모두 반복적으로 FNA를 하는 것은 권할 만하지 않다. 이에 비해 양성으로 진단되었더라도 좀 더 악성의 가능성이 있는 결절에 대해서만 재생검을 하는 것이 비용-효과적인 면에서 우수할 것으로 생각되며 이러한 맥락에서 영상의 중요성을 강조한 논문도 있다. Kwak 등<sup>15)</sup>은 세포학적으로 한번 양성으로 진단되었을 때의 악성도는 1.93% (26/1343)이나 초음파에서 양성으로 생각되는 군에서의 악성도는 0.56% (7/1250)인 반면, 초음파에서 악성으로 생각되는 군에서의 악성도는 20.4% (19/93)로 두 군 간에 통계학적으로 의미 있게 차이가 있었다는 결과를 보고하였다. 따라서 초음파상 악성이 의심되면 FNA 결과가 양성이어도 재생검을 하는 것을 권한다.<sup>15-17)</sup>

크기가 큰 결절은 어떠한가? 크기가 4 cm 이상인 경우, FNA의 정확도가 낮다는 보고가 있다.<sup>18,19)</sup> McCoy 등<sup>18)</sup>은 4 cm 이상의 갑상선암을 대상으로 수술결과와 비교하였는데 71개의 악성 결절 중 9개(13%)가 수술 전 FNA에서 양성으로 보고되어 크기가 큰 경우 FNA 결과에 관계 없이 수술을 고려해야 한다고 하였다.<sup>18)</sup> 반면 Porterfield 등<sup>20)</sup>은 6921개의 3 cm 이상의 갑상선 결절 중 수술을 시행한 145개의 결절을 FNA와 수술결과를 비교하였는데 위음성은 1예(0.7%)에 불과하여 정확하게 진단이 된 결절이라면 크기가 크다고 수술을 고려해야 하는 대상은 아니라고 주장하였다. 이 두 연구는 대상군이 서로 달라(전자는 수술을 시행한 갑상선암, 후자는 FNA에서 양성으로 진단된 결절) 정확한 비교는 힘들지만 크기가 큰 경우 FNA의 민감도는 감소할 수 있다는 점을 간과해서는 안 된다.

## FNA로 양성인 결절은 얼마나 커지고 어떻게 추적해야 하나?

그럼 FNA에서 양성으로 진단된 병변은 얼마나 커질까? 사실 이점에 초점을 두고 연구한 논문은 많지 않고 잘 알려져 있지 않다. 또한, 크기가 커지는 것에 대한 정의도 매우 다양하다. 2009년 미국갑상선협회 가이드라인에서는 판독자간 변이를 고려할 때 부피가 50% 커진 것을 결절의 증가로 제한하였으나<sup>5)</sup> 앞으로 이에 대한 동의와 연구가 필요하다. 1994년 Kuma 등<sup>21)</sup>은 양성으로 진단된 134명의 갑상선결절을 9-11년간 추적하여 42-79%는 크기가 감소하거나 사라졌고 1예만이 악성으로 진단되어 대부분 결절은 크지 않으면 문제가 되지 않는다고 발표하였다. 그러나 이 연구는 환자수가 적고 결절의 크기를 진찰에 의존한 것이라는 단점이 있다. 이후 Alexander 등<sup>22)</sup>은 1 cm 이상의 432개의 결절을 대상으로 초음파로 크기를 측정하였는데 평균 5년 추적을 하였을 때 89%에서 부피가 15% 이상 증가하나 악성으로 판명된 예는 1예로, 병변의 크기가 커진 것은 악성을 예측하는 소견이 아니라고 주장하였다. 최근 Kim 등<sup>23)</sup>은 854개의 결절을 대상으로 초음파를 이용해 장기추적 결과를 발표하였는데 부피가 50% 이상 증가한 예는 20.1%였고 나이가 젊을수록, 남성 부분이 적을수록 크기가 커지는 경향이 있었다. 854예 중 10예(1.2%)에서 악성이 발견되었는데 이 중 8개는 초음파소견이 의심스러워 발견되었으며 크기가 커져서 발견된 예는 1예에 불과하였다. Lim 등<sup>24)</sup>은 202개의 양성 결절을 초음파로 추적하였을 때 초음파소견의 변화에 대해 보고를 하였는데 평균 21개월을 추적하였을 때 부피 50% 증가 기준으로 11.8%가 증가하였고 적어도 한 가지 이상의 초음파소견 변화는 20.8%에서 있었고 혼한 초음파소견의 변화에는 양성 변화, 변연의 변화, 석회화의 순서였다. 부피의 증가와 초음파소견 변화, 재생검의 수 등과는 관계가 없었다. 위에서 살펴본 논문들을 정리하면, 한번 양성으로 진단받은 결절은 시간이 경과함에 따라 크기가 커지나 부피가 50% 이상 증가하는 경우는 흔하지 않으며 증가하더라도 악성의 가능성은 높아지지 않는다. 그럼 언제 추적하며, 언제까지 추적해야 하나? 이 문제에 대한 답은 간단하지 않으며 미국갑상선협회에서는 양성으로 진단된 결절의 경우 6-18개월 후 초음파를 권하고 있으며 추적 초음파에서 크기가 커지거나 의심스러운 초음파소견이 생기면 재생검을 권한다. 그러나 언제까지 검사를 해

야 할지에 대해서는 언급이 없다.<sup>5)</sup> 최근 Lee 등<sup>25)</sup>은 양성으로 진단된 결절을 언제까지 추적해야 하는지에 대해 고찰을 하였는데, 3년 이내로 추적된 단기추적군과 3년 이상 추적된 장기추적군을 비교하였을 때 장기추적군에서 초음파검사와 FNA의 횡수가 증가한 반면 발견된 악성 결절의 수나 수술 건수는 차이가 없어 3년이 지난 후의 장기추적에 대해 회의적인 주장을 하였다. 그러나 장기추적군에서도 9% (13/140)에서 수술을 하였으며 악성은 발견되지 않았지만 증상을 없애기 위한 수술이었다. 그러므로 추적검사를 하는 이유가 단지 악성을 발견하는 것 외에 크기가 커지면서 여러 가지 동반되는 증상의 발견이나 치료 등의 목적도 있으므로 신중히 장점과 단점 등을 생각해 보아야 하며 앞으로 이에 대한 많은 임상연구를 기대한다.

## 결 론

FNA를 통해 양성으로 진단받은 결절은 양성인 가능성이 매우 높으나, 위음성일 가능성도 있으므로 추적적 필요하다. 추적검사는 언제 시작하며, 또 언제까지 할 것인가에 대한 합의는 이루어지지 않았으며 이 분야에 대해 많은 연구가 필요하다. 또한, 양성으로 진단된 결절은 시간이 지남에 따라 크기가 증가하나 부피가 50% 이상 증가하는 경우는 흔하지 않으며 결절이 커진 것이 악성을 시사하는 소견은 아니다.

**중심 단어:** 갑상선결절, 초음파검사, 세침흡인, 추적 검사.

## References

- 1) Mazzaferri EL, de los Santos ET, Rofagha-Keyhani S. Solitary thyroid nodule: diagnosis and management. *Med Clin North Am* 1988;72(5):1177-211.
- 2) Layfield LJ, Cibas ES, Gharib H, Mandel SJ. Thyroid aspiration cytology: current status. *CA Cancer J Clin* 2009;59(2):99-110.
- 3) Castro MR, Gharib H. Thyroid fine-needle aspiration biopsy: progress, practice, and pitfalls. *Endocr Pract* 2003;9(2):128-36.
- 4) Cai XJ, Valiyaparambath N, Nixon P, Waghorn A, Giles T, Helliwell T. Ultrasound-guided fine needle aspiration cytology in the diagnosis and management of thyroid nodules. *Cytopathology* 2006;17(5):251-6.
- 5) American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19(11):1167-214.
- 6) Powsner SM, Costa J, Homer RJ. Clinicians are from Mars and pathologists are from Venus. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124(7):1040-6.
- 7) Moon HJ, Kwak JY, Kim EK. A glance at the Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *J Korean Soc Ultrasound Med* 2011;30(1):1-6.
- 8) Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Am J Clin Pathol* 2009;132(5):658-65.
- 9) Renshaw AA. Accuracy of thyroid fine-needle aspiration using receiver operator characteristic curves. *Am J Clin Pathol* 2001;116(4):477-82.
- 10) Yang J, Schnadig V, Logrono R, Wasserman PG. Fine-needle aspiration of thyroid nodules: a study of 4703 patients with histologic and clinical correlations. *Cancer* 2007;111(5):306-15.
- 11) Jo VY, Stelow EB, Dustin SM, Hanley KZ. Malignancy risk for fine-needle aspiration of thyroid lesions according to the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Am J Clin Pathol* 2010;134(3):450-6.
- 12) Theoharis CG, Schofield KM, Hammers L, Udelsman R, Chhieng DC. The Bethesda thyroid fine-needle aspiration classification system: year 1 at an academic institution. *Thyroid* 2009;19(11):1215-23.
- 13) Kwak JY, Kim EK, Kim HJ, Kim MJ, Son EJ, Moon HJ. How to combine ultrasound and cytological information in decision making about thyroid nodules. *Eur Radiol* 2009;19(8):1923-31.
- 14) Gabalec F, Cap J, Ryska A, Vasatko T, Ceeova V. Benign fine-needle aspiration cytology of thyroid nodule: to repeat or not to repeat? *Eur J Endocrinol* 2009;161(6):933-7.
- 15) Kwak JY, Koo H, Youk JH, Kim MJ, Moon HJ, Son EJ, et al. Value of US correlation of a thyroid nodule with initially benign cytologic results. *Radiology* 2010;254(1):292-300.
- 16) Choi YJ, Jung I, Min SJ, Kim HJ, Kim JH, Kim S, et al. Thyroid nodule with benign cytology: is clinical follow-up enough? *PLoS One* 2013;8(5):e63834.
- 17) Ha EJ, Baek JH, Lee JH, Song DE, Kim JK, Shong YK, et al. Sonographically suspicious thyroid nodules with initially benign cytologic results: the role of a core needle biopsy. *Thyroid* 2013;23(6):703-8.
- 18) McCoy KL, Jabbour N, Ogilvie JB, Ohori NP, Carty SE, Yim JH. The incidence of cancer and rate of false-negative cytology in thyroid nodules greater than or equal to 4 cm in size. *Surgery* 2007;142(6):837-44; discussion 44 e1-3.
- 19) Wharry LI, McCoy KL, Stang MT, Armstrong MJ, LeBeau SO, Tublin ME, et al. Thyroid nodules (>=4 cm): can ultrasound and cytology reliably exclude cancer? *World J Surg* 2014;38(3):614-21.
- 20) Porterfield JR Jr, Grant CS, Dean DS, Thompson GB, Farley DR, Richards ML, et al. Reliability of benign fine needle aspiration cytology of large thyroid nodules. *Surgery* 2008;144(6):963-8; discussion 8-9.
- 21) Kuma K, Matsuzuka F, Yokozawa T, Miyauchi A, Sugawara M. Fate of untreated benign thyroid nodules: results of long-term follow-up. *World J Surg* 1994;18(4):495-8; discussion 9.
- 22) Alexander EK, Hurwitz S, Heering JP, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, et al. Natural history of benign solid and

- cystic thyroid nodules. Ann Intern Med* 2003;138(4):315-8.
- 23) Kim SY, Han KH, Moon HJ, Kwak JY, Chung WY, Kim EK. *Thyroid nodules with benign findings at cytologic examination: results of long-term follow-up with US. Radiology* 2014;271(1):272-81.
- 24) Lim DJ, Kim JY, Baek KH, Kim MK, Park WC, Lee JM, *et al. Natural course of cytologically benign thyroid nodules: observation of ultrasonographic changes. Endocrinol Metab (Seoul)* 2013;28(2):110-8.
- 25) Lee S, Skelton TS, Zheng F, Schwartz KA, Perrier ND, Lee JE, *et al. The biopsy-proven benign thyroid nodule: is long-term follow-up necessary? J Am Coll Surg* 2013;217(1):81-8; discussion 8-9.